

DIE DURCHBLUTUNG DES ULCUS CRURIS

**Eine Fluoreszenzuntersuchung mit dem
Oxytetracyclin Terravenös**

Christoph Luderschmidt

1973

Aus der Chir. Abt. des Städt. Krankenhauses München-Harlaching
Chefarzt: Prof. Dr. med. E. Kugel

DIE DURCHBLUTUNG DES ULCUS CRURIS

Eine Fluoreszenzuntersuchung mit dem Oxytetracyclin Terravenös^R

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Luderschmidt
aus
Kempten/Allgäu

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. O. Netzer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.6.1973



Am Anfang meiner Arbeit möchte ich den Dank an all diejenigen richten, die mir behilflich gewesen sind.

Die Firma Pfizer stellte die Ultrablauchlampe und die zur Untersuchungsreihe nötigen Spritzampullen zur Verfügung. Außerdem gewährte sie mir einen finanziellen Zuschuß zur Anfertigung von Bildmaterial.

Mein besonders herzlicher Dank gilt meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Clemens O. Netzer, der meine Aufmerksamkeit auf das Thema lenkte und die Arbeit mit stetem Rat leitete.

Inhaltsverzeichnis

I	Genese des ulcus cruris	
	1. Die chronisch venöse Insuffizienz	Seite 1
	2. Die arterielle Minderdurchblutung	Seite 5
II	Methodik	Seite 7
III	Anordnung und Ausführung der Untersuchungsmethode	Seite 10
IV	Krankengut	Seite 12
V	Ergebnisse	Seite 15
	1. Ergebnisse der Kontrollfälle	Seite 17
	2. Fluoreszenzlatenzzeiten bei u.c. mit sehr guter Heilungstendenz	Seite 18
	3. Ergebnisse der u.c. mit verzögerter Heilungstendenz	Seite 19
	4. Therapieresistente ulcera	Seite 21
	5. u.c. auf dem Boden chronisch arterieller Verschlußkrankheiten	Seite 22
	6. Fluoreszenzerscheinen und u.c.- Lokalisation	Seite 22
VI	Diskussion	Seite 24
	1. Fluoreszenzerscheinen und Kapillarisierung bei u.c. venosum	Seite 25
	2. Fluoreszenzerscheinen, Heilungstendenz und Klinikaufenthalt	Seite 28
	3. Fluoreszenzerscheinen vor und nach der chirurg. lumbalen Sympathektomie	Seite 30
	4. Fluoreszenzerscheinen als Prognose für das Anwachsen von Hauttransplantationen	Seite 32
VII	Zusammenfassung	Seite 34
VIII	Literaturverzeichnis	Seite 37
IX	Lebenslauf	Seite 46

CONTENTS

1	General Introduction	1
2	1. The General Introduction	2
3	2. The General Introduction	3
4	3. The General Introduction	4
5	4. The General Introduction	5
6	5. The General Introduction	6
7	6. The General Introduction	7
8	7. The General Introduction	8
9	8. The General Introduction	9
10	9. The General Introduction	10
11	10. The General Introduction	11
12	11. The General Introduction	12
13	12. The General Introduction	13
14	13. The General Introduction	14
15	14. The General Introduction	15
16	15. The General Introduction	16
17	16. The General Introduction	17
18	17. The General Introduction	18
19	18. The General Introduction	19
20	19. The General Introduction	20
21	20. The General Introduction	21
22	21. The General Introduction	22
23	22. The General Introduction	23
24	23. The General Introduction	24
25	24. The General Introduction	25
26	25. The General Introduction	26
27	26. The General Introduction	27
28	27. The General Introduction	28
29	28. The General Introduction	29
30	29. The General Introduction	30
31	30. The General Introduction	31
32	31. The General Introduction	32
33	32. The General Introduction	33
34	33. The General Introduction	34
35	34. The General Introduction	35
36	35. The General Introduction	36
37	36. The General Introduction	37
38	37. The General Introduction	38
39	38. The General Introduction	39
40	39. The General Introduction	40
41	40. The General Introduction	41
42	41. The General Introduction	42
43	42. The General Introduction	43
44	43. The General Introduction	44
45	44. The General Introduction	45
46	45. The General Introduction	46
47	46. The General Introduction	47
48	47. The General Introduction	48
49	48. The General Introduction	49
50	49. The General Introduction	50
51	50. The General Introduction	51
52	51. The General Introduction	52
53	52. The General Introduction	53
54	53. The General Introduction	54
55	54. The General Introduction	55
56	55. The General Introduction	56
57	56. The General Introduction	57
58	57. The General Introduction	58
59	58. The General Introduction	59
60	59. The General Introduction	60
61	60. The General Introduction	61
62	61. The General Introduction	62
63	62. The General Introduction	63
64	63. The General Introduction	64
65	64. The General Introduction	65
66	65. The General Introduction	66
67	66. The General Introduction	67
68	67. The General Introduction	68
69	68. The General Introduction	69
70	69. The General Introduction	70
71	70. The General Introduction	71
72	71. The General Introduction	72
73	72. The General Introduction	73
74	73. The General Introduction	74
75	74. The General Introduction	75
76	75. The General Introduction	76
77	76. The General Introduction	77
78	77. The General Introduction	78
79	78. The General Introduction	79
80	79. The General Introduction	80
81	80. The General Introduction	81
82	81. The General Introduction	82
83	82. The General Introduction	83
84	83. The General Introduction	84
85	84. The General Introduction	85
86	85. The General Introduction	86
87	86. The General Introduction	87
88	87. The General Introduction	88
89	88. The General Introduction	89
90	89. The General Introduction	90
91	90. The General Introduction	91
92	91. The General Introduction	92
93	92. The General Introduction	93
94	93. The General Introduction	94
95	94. The General Introduction	95
96	95. The General Introduction	96
97	96. The General Introduction	97
98	97. The General Introduction	98
99	98. The General Introduction	99
100	99. The General Introduction	100

I. GENESE DES ULCUS CRURIS

Der Kreislauf muß den Stoff- und Energietransport der lebenden Zelle aufrecht erhalten. Arterie, Vene und Lymphgefäß bewältigen den Transport der Flüssigkeit auf weite Strecken. Leidet ihr harmonisch abgestimmtes Zusammenspiel, sind pathologische Auswirkungen die zwingende Folge. Dabei ist keineswegs nur die Strömung des Blutes in der Längsachse von Bedeutung, sondern auch dem Austausch von Flüssigkeit und Aufbaustoffen in der Querrichtung, d. h. zwischen Kapillarnetz und Gewebe, ist Beachtung zu schenken.

Sowohl verminderter arterieller Zufluß als auch erhöhter Venendruck können durch Verringerung des arteriovenösen Druckgefälles und kapilläre Minderdurchblutung die Gewebsversorgung stören. Das Gleichgewicht zwischen Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit beruht auf dem Gegenspiel zwischen effektivem hydrostatischen und effektivem kolloidosmotischen Druck (81). Hydrostatischer Kapillardruck und kolloidosmotischer Sog des Interstitiums bestimmen die Auswärts-, mechanischer Gewebsdruck und kolloidosmotischer Blutdruck die Einwärtsfiltration. Die Kapillarwand ist für Bluteiweißkörper normalerweise nicht durchlässig.

1. Die chronische venöse Insuffizienz

Beim Auftreten hämodynamischer Störungen, die beim venösen Symptomkomplex in einem paradoxen Kreislaufgeschehen mit Strömungsumkehr oder beim postthrombotischen Syndrom in Gefäßwandveränderungen zu suchen sind, resultiert in jedem Falle eine Druckerhöhung in den distalen Venenbahnen (65). Diese Druckerhöhung wirkt sich in erster Linie im Bereich der Endstrombahn aus und führt zur Verminderung der Kapillarresistenz (67), weil präkapilläre Sphinkteren, welche die Haargefäße gegen Druckerhöhungen von der arteriellen Seite her schützen, am venösen Ende fehlen. Das Gleichgewicht zwischen Filtration und Rückresorption wird zugunsten der Filtration verschoben, da durch hohe venöse Kapillardrucke die Rückresorption mechanisch behindert wird. Innerhalb der Spannen von 15 - 100 mm H₂O besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen Venendruck und Kapillarfiltration (76). Parallel hierzu stellt sich fast immer eine Alteration der Kapillarpermeabilität im Sinne einer Eiweißdurchlässigkeit ein, was zu einer weiteren Verschiebung des kolloidosmotischen Druckes mit Rückresorptionsbehinderung führt (62). Dabei wird vor allem im Vergleich zu den übrigen Bluteiweißmolekülen ein ver-

mehrter Albuminverlust beobachtet. Die auf Kosten des Albumins eintretende Zunahme der großen Proteinmoleküle (Globulin und Fibrinogen) führt nicht nur zu einem Anstieg der Viskosität des Blutes, sondern gleichzeitig zu einer Verminderung der Suspensionsstabilität (21, 84). Als Folge davon und unter Mitwirkung der gestörten Hämodynamik treten Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes auf, die zur Bildung von Aggregationen und in Abhängigkeit von der Intensität der mitwirkenden Faktoren im Extremfall zur Stase führen können (56, 84). Eine hochgradige Störung der Mikrozirkulation muß die Folge sein, da neben der gestörten Hämodynamik osmotisch Wasser durch die Anreicherung von Eiweiß im Interstitium festgehalten wird.

Als weitere Ursache für die Ödementstehung ist die chronische Erschwerung des venösen Rückflusses infolge Insuffizienz des venösen Schenkels anzusehen (76). Daraus resultiert ein venöser Rückstau, der bis in die Kapillaren reicht und dort unphysiologisch hohe Drucke erzeugt (75). Der hydrodynamische Druck, der beim gesunden Menschen 200 mm Hg überwinden kann, muß vor dem hydrostatischen Druck kapitulieren (72). Genügen funktionelle und morphologische Adaptation zur Kompensation nicht mehr, entstehen Ödeme, die zwar zuerst im Kapillarbereich auftreten später aber auch das Gesamtgewebe bis hin zur Adventitia und Venenwand durchtränken. Anfänglich treten diese Ödeme erst nach längerer Belastung auf und bilden sich bei horizontaler Lage wieder zurück. Im späteren Stadium sind sie jedoch ständig vorhanden, konsolidieren sich und führen zu Bindegewebsveränderungen.

Wie sehr bei der Ödembildung außer den pathologischen Zirkulationsverhältnissen noch andere Kräfte wirksam sein müssen, zeigt vor allem ihre Lokalisation. So wird die Retromalleolärgegend bei venöser Hypertonie sehr frühzeitig Ödembildung erkennen lassen. Dies beruht einmal auf dem hohen statischen Druck, der von van der Molen und Merlen mit 110 cm H₂O angegeben wird (20, 75), und zum anderen auf dem ungenügenden Gewebedruck infolge von lockerem Bindegewebe (76).

Neben Flüssigkeitsaustritt kommt es weiterhin zu Erythrozytenauswanderungen und Bildung von Hämosiderinextravasaten. Sie sind Ausdruck von Blutungen, die auf eine direkte Schädigung der Kapillarasalmembran durch die hohen venösen Drucke zurückzuführen sind (25).

Da die ins Gewebe übergetretene Flüssigkeit infolge der venösen Hypertonie stark eiweißreich ist, versucht das Lymphgefäßsystem, das den Abtransport von Proteinen aus dem Interstitium bewerkstelligt, funktionell einen gewissen Ausgleich zu schaffen. Im Rahmen der Störung kommt es jedoch frühzeitig zur

Lymphbahninsuffizienz mit Ektasie und Verdickung der Lymphgefäßwände, wobei Lymphthrombosen den Abfluß zusätzlich erschweren können (17, 36, 75). Mit Isotopenlymphographie konnte gezeigt werden, daß der Lymphtransport beim venösen Symptomkomplex über die subfascialen Bahnen meist schwer gestört ist (53). Die Aufnahme von Plasmaproteinen aus dem Gewebe in die Lymphbahnen ist verhindert und die Eiweißkonzentration im Gewebe stark erhöht (36).

Der Eiweißreichtum begünstigt die Fibrosierung des Gewebes und leistet der straffen Atrophie und Dermatosklerose Vorschub (76). Ganz allgemein führen chronische Stauungszustände zu Bindegewebsvermehrung durch azelluläre Faserveränderung im Sinne der Stauungs- und Ödemsklerose und durch zelluläre, numerische Faservermehrung unter Rarifizierung und Frakturierung der elastischen Fasern (53). Die Beteiligung der Bindegewebssepten führt zur Atrophie des subkutanen Fettgewebes. Im fibrotisch veränderten Stratum reticulare weisen die Blutgefäße durchweg Wandverdickung und Intimaproliferation auf. Im fortschreitenden Stadium beeinträchtigt die Dermatosklerose die Blutversorgung im Sinne des Abflusses und in noch höherem Maße im Sinne des Nachschubes (43).

Zu dem ödembildenden Rückstau im Kapillargebiet muß sich eine akute Gefäßschädigung auf dem Boden von insuffizienten Perforansvenen miteinstellen, um eine größere Gewebsläsion zu erzeugen (26, 63, 66). Daß Ödembildung allein kein u.c. verursacht, zeigen die oft enormen Ödeme bei kardialen Affektionen oder beispielsweise bei *Wucheraria bancrofti* (76).

Van Limborgh konnte am Frosch durch intermittierende unphysiologische Erhöhungen des venösen Druckes die Entstehung des u.c. zeigen (52). Ebenso gelang Boersma das gleiche Experiment am Schwanz von Mäusen; interessanterweise traten jedoch unter sonst gleichen Versuchsbedingungen *ulcera* bei konstanter Druckerhöhung nicht auf (51).

Durch sich ständig wiederholende Muskelkontraktionen treten bei bestehenden Abflußhindernissen hohe venöse Drucke auf, die eine Strömungsumkehr des Blutes von zentral nach peripher bewirken. Als Durchtrittsstelle vom tiefen zum oberflächlichen Venensystem dient die insuffiziente Perforansvene, die als undichtes Ventil aufzufassen ist. An den Druckaufprallstellen der weniger druckresistenten subkutanen Venen entwickeln sich Nekroseherde, die allmählich ein u.c. entstehen lassen. Cockett und Jones bezeichneten sie auch als "Blowout ulcers" (13).

Man weiß, daß bei diesen Fällen die normale bewegungsbedingte Venendruck-

senkung ausbleibt bzw. der Venendruck sogar über die Ausgangswerte ansteigt (3). Die Hautvenen sind diesem Druck nicht gewachsen, erweitern sich und bilden traubenförmige Phlebektasien. Hier wäre der Begriff u.c. varicosum richtig verwandt, wenn nämlich das u.c. nicht durch variköse Hautvenen, sondern durch unmittelbar an die Tiefe angeschlossene Varixpolster, die durch insuffiziente Perforansvenen hervorgerufen werden, verursacht wird. Andererseits kommt es auch häufig ohne variköse Entartung durch den ständigen transversalen, retrograden Blutstoß zu Gewebsschädigungen. Haeger untersuchte 750 Extremitäten mit venösen u.c. und fand bei 21% der Fälle bei gleichzeitig bestehender Perforansinsuffizienz keine Varizen (26).

Durch den Standort der Verbindungsvenen ist der Standort des u.c. bestimmt. In der Malleolengegend liegen die Verbindungsvenen nur seitlich, die untersten zu dritt dicht übereinander (4). Der hydrostatische Druck ist hier am größten, und die Funktionsstörung wird sich hier vor allem bei postthrombotischen Zustandsbildern am stärksten auswirken. Damit werden die Geschwüre besonders in der Knöchelgegend in hohem Maße therapieresistent.

Der Zustand des Gewebes wird möglicherweise von funktionellen Adaptationsstörungen des arteriellen Kapillar- und Arteriolenchenkels zusätzlich verschlechtert (47, 90). Bei der venösen Stauung im Bein stimmen sich Zufluß und Abstrom aufeinander ab. Steigt der Venendruck, so sinkt der arterielle Einstrom (65, 72). Leu konnte bei ausgeprägten tiefen Venenthrombosen funktionelle, arterielle Begleitpasmen photoplethysmographisch nachweisen. Sie rufen nach seinen Darstellungen so starke Veränderungen der Pulskurven hervor, daß sich kaum eine Unterscheidung von den Stenosekurven bei arterieller Verschlusskrankheit feststellen läßt (47).

Außerdem wurden im Gebiet von venösen Druckerhöhungen sog. Hyperstomien d.h. pathologische Öffnungen bestehender a-v-Anastomosen vermutet (47, 71, 85), die ihrerseits zur Verödung bereits vorgeschädigter Kapillargebiete im Ulkusbereich beitragen. Diese Hyperstomien konnten anhand tierexperimenteller Beobachtungen am Kaninchenohr bei venöser Stauung nachgewiesen werden (86) und somit die Thesen einiger Physiologen stützen, die auf eine solche Möglichkeit zur Begrenzung eines Ödems hinwiesen (11, 18, 41).

2. ulcus cruris mit arterieller Genese

Neben den pathologischen Auswirkungen, die durch die Beeinträchtigung des venösen Gefäßsystems im Hinblick auf die Ableitungs- und Verteilungsfunktion des Blutes entstehen, nimmt die ungenügende arterielle Zulieferung von Aufbaustoffen einen nicht unerheblichen Anteil an der Entstehung von Ernährungsstörungen des Gewebes ein. Insgesamt betragen die Beingeschwüre mit arterieller Genese 5 - 7% aller ulcera, während mehr als 90% auf eine venöse Genese zurückgehen (Klücken, Santler). Das arteriell bedingte ulcus wiederum beruht in 90% der Fälle auf dem Boden chronisch arterieller Verschußkrankheiten im Sinne einer Arteriosklerose, Thrombangitis obliterans, Endangitis obliterans und einer diabetischen Angiopathie (8). Zur vollständigen Nosologie der arteriellen Beingeschwüre zählen noch die ulcera bei entzündlich-pathergischen Angitiden und bei Angiopathien.

Die stenosierend obliterierenden Arterienerkrankungen führen zu arterieller Insuffizienz oder Ischämie mit vermindertem Blutzufuß in die Peripherie infolge von Arterio- und Arteriolsklerose mit Media-Intimahyperplasie. Die Stoffwechselanforderungen können in entsprechendem Ausmaß nicht mehr erfüllt werden, und es kommt zum Gewebsdefekt. Dabei wird eine Stenosierung erst wirksam, wenn das Gefäßlumen um mehr als drei Viertel unter einen "kritischen Querschnitt" eingeengt ist (8). Der von der Stenosierung erzeugte Widerstand nähert sich dann dem Arteriolenwiderstand in der Peripherie, der intravasale Druck nimmt ab, und die periphere Stromstärke ist vermindert.

Die Haut ist bei arteriellen Erkrankungen meist dünn, glatt und atrophisch, die Hauttemperatur im allgemeinen herabgesetzt. Ödeme bei arteriellen ulcera können vorkommen und sind nicht selten durch zusätzliche bakterielle Infektionen bedingt. Die Haut um das ulcus ist meist zyanotisch, und Haarausfall sowie Schweißsekretionsstörungen können das Bild der arteriosklerotischen Durchblutungsstörung vervollständigen. Hinzu kommen vielfach allgemeine Symptome wie Claudicatio intermittens und nächtlicher Ruheschmerz, die alle von der Sauerstoffnot des Gewebes ausgehen (46, 47).

Während über die Genese der arteriellen ulcera größtenteils Einigkeit besteht, ist die Genese des u.c. venosum nach wie vor problematisch. Die Wiener Schule um Wiedmann sieht eine arterielle Mitbeteiligung am venösen u.c.

als gesichert an. Dies wird von Leu, Fischer und Schneider, und Haas in Frage gestellt, und es wird auf ein zufälliges Zusammentreffen in Einzelfällen verwiesen. In neuerer Zeit diskutieren Fischer und Schneider adventitielle und periadventitielle Entzündungsvorgänge im Ödembereich als entscheidende Ursache für die Ulkulentstehung, während Berninck das u.c. auf eine Elastinerkrankung im Arteriolenbereich zurückführt (5). Das Elastin soll durch intermittierende unphysiologische venöse Druckerhöhung geschädigt werden.

Ganz allgemein ist für den Gewebsdefekt die alterierte Kapillare als letztes Glied in der Reihe der pathologischen Erscheinungen verantwortlich. Es ist Aufgabe dieser Arbeit, den Kapillarisierungsgrad im Bereich des u.c. und dessen Aussage über die Heilungstendenz anhand der nachfolgend beschriebenen Fluoreszenzmethode festzustellen.

II METHODIK

Zur Erhellung grundlegender mikrozirkulatorischer Vorgänge an der Haut, deren Kenntnis von eminent kreislaufpathologischer Bedeutung für Entstehung und Abheilung des u. c. ist, repräsentieren örtliches Durchblutungsmuster und örtliche Permeabilitätsverhältnisse den Zustand der momentanen Gewebsernährung. Es steht außer Frage, daß der grundlagenmäßig betriebenen Vitalmikroskopie der Haut bzw. ihres Endstromgebietes verglichen mit den tierexperimentellen Möglichkeiten am mesenterialen und muskulären Endstromgebiet größere Schwierigkeiten entgegenstehen. Daher erscheint jeder Hinweis auf bessere experimentelle Möglichkeiten wünschenswert.

Das direkte Indikatorverfahren, speziell der Gebrauch von Vitalfarbstoffen, ist in hervorragender Weise geeignet über Durchblutungsmuster und Permeabilität Aufschluß zu geben. Unter den Farbstoffen muß wiederum der Anwendung von Fluorochromen aufgrund ihrer außerordentlich guten Nachweisbarkeit bis zu einem Konzentrationsbereich von $1 : 10^6$ eine besonders gute Chance eingeräumt werden (30, 31).

Von Wollheim und Lange wurde das Fluoreszenzverfahren zur Bestimmung der Kreislaufzeit zuerst angewandt; mittels dieses Verfahrens stellten sie unter Zuhilfenahme von Fluorescein und Ultraviolettlicht die Umlaufzeit von der vena cubitalis bis zur Lippen- und Zungenschleimhaut fest. Bei ihren Versuchen fanden sie bereits damals, daß Fluoreszenz und Durchblutungsgröße direkt miteinander verknüpft sind (91).

Dingwall versuchte 1943 durch intravenöse Vitalfärbung mit Fluorescein und Ultraviolettlicht Verbrennungen zweiten und dritten Grades differenzialdiagnostisch zu unterscheiden. Dabei stellte er fest, daß nekrotische Hautbezirke im U.V.-Licht als blauschwarze Flecken imponierten und folglich von Fluorescein nicht erreicht wurden. Partielle Hautnekrosen, die tiefere Cutisschichten unverletzt ließen, zeigten hingegen nach einem gewissen Zeitraum deutliche Fluoreszenzphänomene (12). In späteren Jahren wurde vor allem das Fluoreszenzverfahren, das auf Tetracyclin und Ultraviolettlichtbestrahlung basierte, von Rall et al. und Milch et al. zur Differenzierung von neoplastisch entartetem und gesundem Gewebe herangezogen (73, 64).

Tetracycline zeigen im ultravioletten Licht gelbe Fluoreszenz, die man ohne

Schwierigkeit von der Eigenfluoreszenz verschiedener Gewebe und Körperflüssigkeiten unterscheiden kann (27, 35, 54, 58, 60, 82). Bei intravenöser Gabe werden rasch maximale Konzentrationen im Serum erreicht, wobei eine geringe individuelle Schwankungsbreite der Serumwerte vorliegt (69). Die Blutspiegelmaxima der Tetracycline (TC) sinken sodann rasch in etwa 15 - 30 min um 60% ab (92). Es kommt unabhängig von der Art der Verabreichung zu einer gleichmäßigen Verteilung von TC im Körper (7, 92). Die Fluoreszenz kann zum Nachweis von TC, das sich entsprechend der hohen Kapillarpermeabilität vor allem im nekrotischen und stark proliferierenden Gewebe durch Diffusion konzentriert (1, 27, 28, 29, 57, 58, 87, 92), herangezogen werden. Dort bildet es mit anwesenden Schwermetallionen, vorwiegend zwei- und dreiwertigen Kationen den fluoreszierenden, schwerlöslichen Chelatkomplex.

Der Gehalt an Fluoreszenzstoffen in einem bestimmten Hautbezirk und somit die Intensität der Fluoreszenz stehen in direkter Beziehung zur Größe der Durchblutung (91). Die Fluoreszenzkurve steigt über diesem Areal mehr oder minder steil zum Konzentrationsgipfel an, der meist als Plateau bestehen bleibt.

Um das Durchblutungsmuster im Ulkusbereich qualitativ beurteilen zu können, ist außerdem eine hohe transkapilläre Eliminationsrate notwendig wie sie bei Na-Fluorescein, Äsculin, und Tetracyclinen entsprechend ihrer kleinemolekularen Natur besteht, damit sich rasch eine massive extravasale Fluoreszenz entwickelt (30).

Nach transmuraler Farbstoffpassage kommt es bei Ultrablaulichtbestrahlung längs der Austauschstrecke von der präkapillaren Arteriole bis zur kleinen Sammelvene zu extravasaler Fluoreszenz, die sich lichtmikroskopisch gut beurteilen läßt (31). Dabei dürfte das frei im Plasma bewegliche TC (etwa 70 - 80%) vorwiegend entlang der arteriellen, der an Plasmaprotein gebundene Anteil in überwiegendem Maße entlang der venösen Kapillarbettseite eliminiert werden, wie es von Hauck bei dem praktisch sich frei im Plasma bewegenden Aesculin bzw. an Plasmaproteine gebundenen Fluorescein - Isothiocyanat gefunden wurde (30, 31). Die Molekülgröße dürfte für die arterielle bzw. venöse Penetrationsfähigkeit von entscheidendem Einfluß sein.

Im Extravasalraum bewegt sich das Fluorochrom in einem zwischen Blut- und Lymphkapillare geschalteten Saftbahnsystem weiter und erscheint dann nach etwa 10 - 15 min in den zugeordneten Lymphgefäßen (31).

Das Auftreten und die Intensität der Fluoreszenz im Bereich des u.c. ist neben der Durchblutungsgröße noch von der Funktion der Kapillarpermeabilität

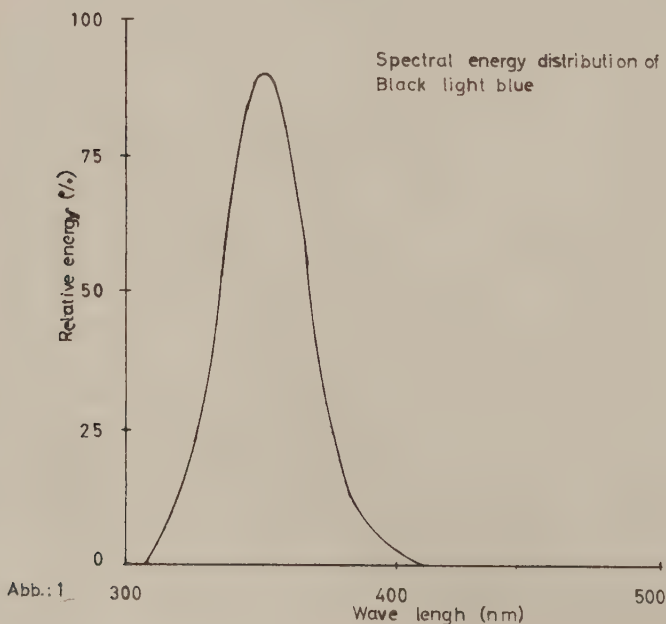
abhängig (15, 34, 44, 45, 74). Hauck beurteilt die Permeabilität nach Art und Ausbreitung der Fluoreszenz im Extravasalraum. Es zeigt sich, daß diese Faktoren in der Regel mit den Kriterien ungestörter Mikrozirkulation übereinstimmen.

Entsprechend wird das verzögerte Auftreten bzw. Nichtauftreten der Fluoreszenz an der Haut auf Kapillaralterationen, die hämodynamisch einen Engpaß darstellen, und auf einen Wandel der Kapillarpermeabilität im Sinne einer Basalmembranverdickung zurückgeführt (74). Es treten mechanische Hindernisse auf, die eine freie Diffusion entweder nicht zulassen oder doch erschweren und den Gasaustausch infolge erschwelter Sauerstoffdiffusion behindern oder durch Einschränkung der Endstrombahn gar nicht zustande kommen lassen.

III ANORDNUNG UND AUSFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNGSMETHODE

Die Patienten werden im Liegen untersucht, wobei die Ultraviolettlichtquelle in einer Entfernung von 20 Zentimeter vom u.c. postiert ist. Das u.c. wird vor Applizierung des Oxytetracyclins Terravenös^R etwa 10 Minuten lang auf eventuelle Fluoreszenzerscheinungen, die von vorausgegangener Rivanolbehandlung oder von anderen fluoreszierenden Stoffen herrühren, genau inspiert. Bei Bedarf werden die Konturen der Gewebsläsion auf Transparentpapier aufgetragen, um Veränderungen des Wundrandes verfolgen zu können. Die Patienten entspannen sich während dieser Zeit, und der Kreislauf stellt sich auf Ruhebedingungen ein.

Als Erregerlicht wird eine Blaulichtquelle der Firma Hanau, eine 4 W Black Light Blue-Lampe mit einem 4BLB Filter benutzt, deren spektrales Absorptionsmaximum die Anwendung des unschädlichen blauvioletten Spektralanteiles gestattet und die gesamte Absorptionsfähigkeit der Fluorochrome ausnützt (40). Die spektrale Energieverteilungskurve der Lampe hat ihren Gipfel bei 366 nm (68).



Nach dieser anfänglichen Kontrolle wird eine Spritzampulle zu 5 ml mit 250 mg gelöstem Terramycin in eine Cubitalvene injiziert. Damit bei allen Patienten gleiche Versuchsbedingungen herrschen, wird auf eine Injektionsdauer von genau einer Minute geachtet. Anschließend wird die Latenzzeit bis zum Erscheinen der Fluoreszenz im Wundbereich des u.c. gemessen. Es handelt sich bei dieser Methode um die Messung der first appearance time, d.h. es wird die Zeitspanne von Injektionsbeendigung bis zur eben möglichen Wahrnehmung der Fluoreszenz durch das Auge am Bestimmungsort, in diesem Falle das u.c., festgestellt. Dabei durchläuft das TC die Vene, das rechte Herz, den Lungenkreislauf, das linke Herz, die Arterien und die Kapillaren.

Durch das ständige Anschoppen von neuem TC aus dem Endstromgebiet, das in den Wundbereich diffundiert und dort durch Präcipitation vor allem durch Kalzium und z.T. auch durch Bindung an Peptide, Polypeptide und Lipoproteine festgehalten wird, entwickelt sich eine deutliche Fluoreszenz, die sich im Hinblick auf Korrelation von Fluoreszenz und Durchblutungsgröße zur Beurteilung der Kapillarisation und somit der Blutversorgung der Gewebsläsion auswerten läßt (16, 42, 54).

IV. KRANKENGUT

Mit der Fluoreszenzmethode wurden 42 Patienten in insgesamt 100 Sitzungen untersucht, wobei 25 Frauen in 56 Fällen und 17 Männer in 44 Fällen das Krankengut stellten.

Um Bezugswerte für pathologisch verlängerte Fluoreszenzlatenzzeiten zu bekommen, wurden 11 Patienten, bei denen kein u.c. im Sinne einer Durchblutungsstörung vorlag, dem Fluoreszenztest unterzogen. Diese Unterschenkelverletzungen waren infolge von Verkehrs- und Arbeitsunfällen traumatisch entstanden. Bei diesen 11 Fällen handelte es sich vorwiegend um frische Verletzungen. Die Diagnose bei den übrigen 31 Patienten lautete auf u.c. venosum, mit Ausnahme von 4 Patienten, bei denen das u.c. auf chronisch arteriellen Verschußkrankheiten beruhte.

Die Fluoreszenzmethode wurde bei den Patienten mit u.c. mindestens zweimal, im Höchsthalle achtmal über einen längeren Zeitraum hinweg angewandt. Die Wiederholung der Untersuchung sollte der Kontrolle des Heilungsverlaufs dienen.

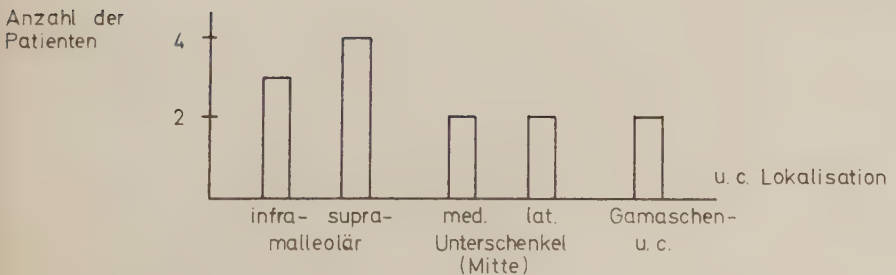
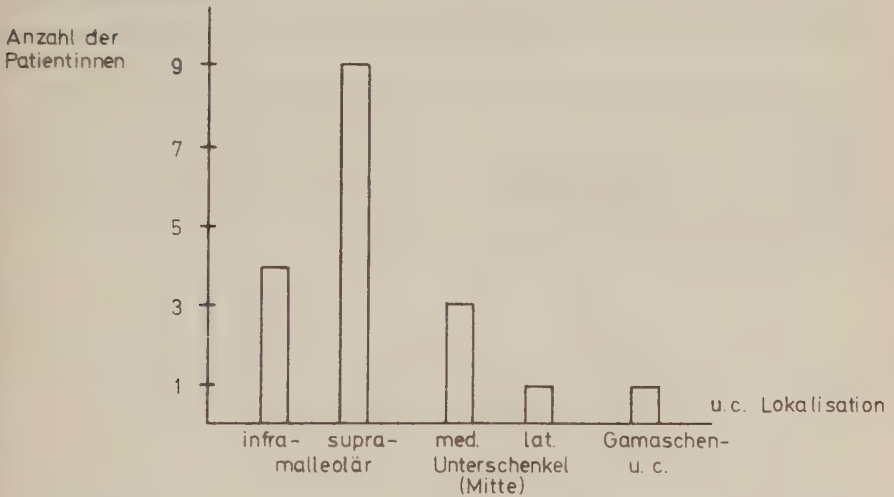
Graphische Verteilung des Patientengutes und der Untersuchungen

	Männer	Frauen
Anzahl der Patienten	17	25
Anzahl der Untersuchungen	44	56
Pat. mit traumatischen Verletzungen	4	7
Pat. mit u.c.	13	18
davon Pat. mit u.c. arteriosum	2	2
zum ersten Mal auftretendes u.c.	2	3
rezidivierendes u.c.	9	14
Durchschnittsalter	55 Jahre	61 Jahre

Das Durchschnittsalter der untersuchten u.c. Patienten betrug bei den Männern 55, bei den Frauen 61 Jahre. Abgesehen von der grundsätzlichen Altersbezogenheit der Erkrankung läßt sich erkennen, daß Frauen mit u.c. im Schnitt erst in etwas höherem Alter zur klinischen Behandlung kommen als Männer.

Mit Ausnahme von 2 Männern und 3 Frauen handelte es sich bei den übrigen Patienten um Ulcusrezidive, die zum Teil zum dritten und vierten Mal auftraten.

Graphische Verteilung der Lokalisation der u.c.



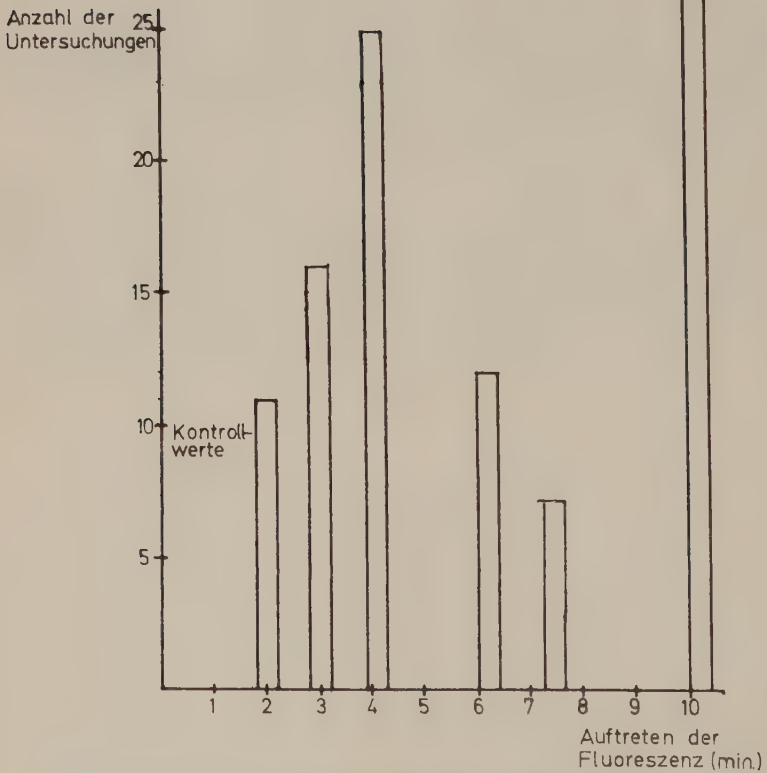
Der überwiegende Teil der ulcera war auf die infra- und supramalleoläre Region lokalisiert. Besonders deutlich wurde dies bei den weiblichen Patienten, die in 75% der Fälle die u.c. in der infra- und supramalleolären Region zeigten.

Bei diesen ulcera traten oft aufgeworfene, unregelmäßig konfigurierte, kallöse Ränder auf, das Zentrum hatte beachtliche Tiefe, und nicht selten lagen Muskeln und Sehnen frei. Besonders lang bestehende und ausgeprägte Ulcerationen dieses Typs zeigten Dermatosklerose nach Nücker und Proppe. Vielfach waren Varizen vorhanden, doch in 42% der Fälle fehlten sie völlig. Im unteren Drittel des Unterschenkels lokalisierte ulcera kamen seltener vor, jedoch war ihre venöse Genese unzweifelhaft; auch sie zeigten bisweilen Dermatosklerose und im Ulcusgrund deutlich tastbare Varizenkonvolute.

Die großflächigen Gamaschenulcera setzten sich aus zusammengefloßenen kleineren Geschwüren zusammen, was sich an den harmonisch bogigen, polyzyklischen Rändern noch erkennen ließ. Im Geschwürsgrund konnten dann noch vereinzelt Epithelinseln zurückbleiben, die auf die Grenzen der ursprünglichen Einzelgeschwüre zurückgehen. Diese Inseln zeigten bei Abheilung frühzeitig die erhalten gebliebene Potenz zur Regeneration.

V ERGEBNISSE

Als Fluoreszenzlatenzzeit ist die Zeit bestimmt, die das Fluorochrom von Injektionsbeendigung bis zum Erscheinen im Wundbereich benötigt. Die Reihe von 100 Untersuchungen läßt sich je nach Erscheinen der Fluoreszenz in 6 Gruppen aufteilen; ihre Werte bewegen sich im Bereich von 2 min $\pm$ 12 sec bei den Kontrollpersonen bis 10 min und mehr bei Patienten mit kallösen ulcera. Dazwischen liegen die momentanen u.c.-Zustandsbilder mit Fluoreszenzlatenzzeiten von 2 min 50 sec $\pm$ 17 sec bis 7 min 50 sec $\pm$ 40 sec. Die Übergänge der einzelnen Unterteilungen sind je nach Heilungsverlauf fließend, jedoch werden sie der besseren Übersicht wegen in der graphischen Darstellung in Mittelwerte zusammengefaßt, die dann 6 Säulen bilden.

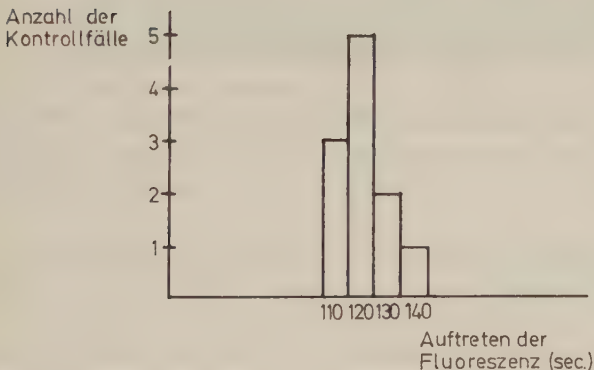


Verteilung der Fluoreszenzlatenzzeiten bei 100 Untersuchungen.

1. Ergebnisse der Kontrollfälle

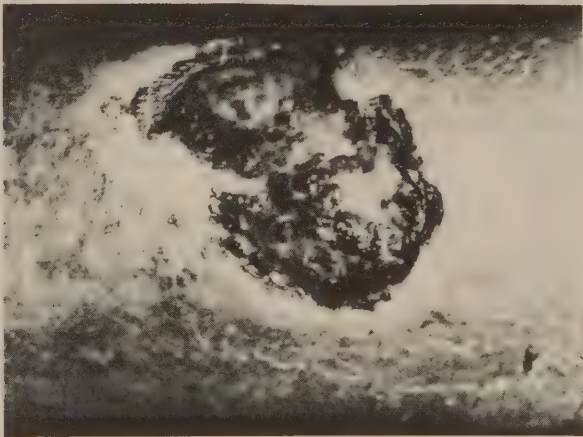
Um über kreislaufpathologische Durchblutungs- und Permeabilitätsverhältnisse im Wundbereich eines u.c. etwas aussagen zu können, ist es notwendig, traumatisch entstandene Gewebswunden am Unterschenkel hinsichtlich ihrer Blutversorgung mit der oben beschriebenen Fluoreszenzmethode zu prüfen. Dabei werden nur frische Verletzungen berücksichtigt und es wird auf genaue Versuchsbedingungen geachtet. Die Latenzzeit der Fluoreszenz bei akut traumatischen Verletzungen wird als Kontrollzeit für das verzögerte Fluoreszenzer-scheinen im u.c.-Bereich gewählt.

Insgesamt 11 Patienten mit traumatischen Unterschenkelverletzungen werden mit der Fluoreszenzmethode untersucht. Die Latenzzeit beträgt in 3 Fällen 1 min 50 sec, in 5 Fällen 2 min, 2 Fällen 2 min 10 sec und in 1 Fall 2 min 20 sec, im Durchschnitt mit Berücksichtigung einer 10%-igen Fehlerrechnung also $2 \text{ min} \pm 12 \text{ sec}$.



Auftreten der Fluoreszenz in Sekunden bei 11 Kontrollfällen.

Das Fluoreszenzerscheinen ist bei Wundsetzungen, welche die Epidermis und Kutis vollständig erfassen, auf die Peripherie des Wundbereiches begrenzt. Verletzungen, bei denen nur teilweise eine Hautnekrose vorliegt und tiefere Hautschichten noch erhalten bleiben, lassen auch im Zentrum der Wunde Fluoreszenzen erkennen; diese gehen von den dort stehengebliebenen Epithelinseln aus. Die epithelialen Elemente (z.B. Schweißdrüsenausgänge) zeigen durch frühzeitige Neugranulationen ihre gute Heilungstendenz an. Die Farbe der Fluoreszenzphänomene ist in allen Fällen gelblich-grün.



Fluoreszenzphänomene, vornehmlich auf den Wundrand und einige zentrale Gewebsinseln lokalisiert bei einem supramalleolären ulcus cruris einer 63-jährigen Patientin.

2. Fluoreszenzlatenzzeiten bei u.c. mit sehr guter Heilungstendenz und deutlichen Granulationen

Auch bei diesen ulcera sind die Fluoreszenzen immer nur auf die Randpartien bzw. auf die Ränder von zentralen Gewebsinseln, die auf tiefere Schichten der Dermis zurückgehen, begrenzt. Die Fluoreszenzphänomene treten bei ulcera mit sehr guter Heilungstendenz gleichzeitig auf, wobei die flächenhafte Ausbreitung keinen Einfluß auf das Fluoreszenzerscheinen zeigt, d.h. großflächige ulcera mit guter Heilungstendenz zeigen ebenso frühzeitige Fluoreszenzen

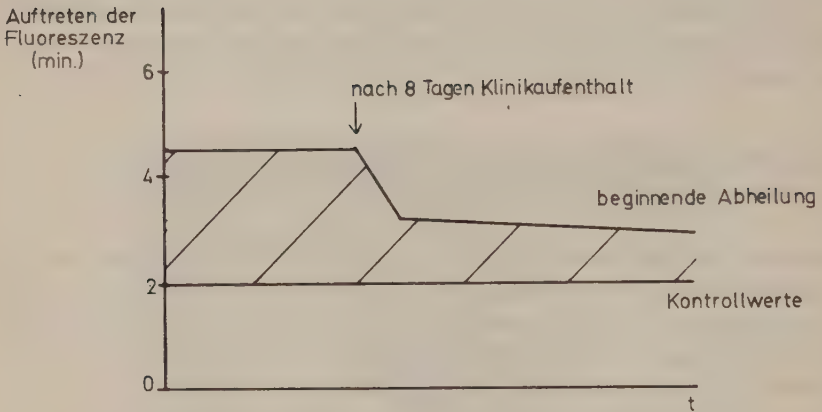
wie kleinflächige mit guter Heilungstendenz. An Stellen starker Proliferation ist die Fluoreszenz deutlicher sichtbar.

Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Fluoreszenz ist jedoch im Vergleich zu den Kontrollfällen um 50 sec signifikant verlängert. Bei 17 Untersuchungen an ulcera mit sehr guter Heilungstendenz wird eine Latenzzeit von 2 min 50 sec $\pm$ 17 sec festgestellt. Sämtliche Beingeschwüre, die ohne chirurgischen Eingriff nach Reinigung und Hochlagerung komplikationslos abheilen, erreichen diese Latenzzeit.

3. u.c. mit beginnender Heilungstendenz und allmählich einsetzender Neugranulation

Patienten mit solchen Befunden müssen während eines länger dauernden Klinikaufenthaltes behandelt werden. Eine deutliche Heilungstendenz ist nicht oder nur an begrenzten Stellen nachzuweisen. Die Fluoreszenz wird erst nach beträchtlich verlängerter Latenzzeit beobachtet und ist in Proliferationsbereichen früher und deutlicher sichtbar als an den kallösen Rändern.

Nach 25 Untersuchungen wird bei diesen Patienten die Fluoreszenz in einer Latenzzeit von 4 min 20 sec $\pm$ 25 sec festgestellt. Die Fluoreszenz ist hauptsächlich in dem für das Beobachteraue gut sichtbaren, randständigen Granulationsgewebe lokalisiert. Durch Umrißzeichnungen auf Transparentpapier kann in Abständen von 5 - 8 Tagen eine deutliche Verkleinerung des Geschwürs von den fluoreszierenden Granulationsflächen aus nachgewiesen werden. In gleichem Maße verkürzt sich mit zunehmendem Klinikaufenthalt die Latenzzeit von 4 min 20 sec $\pm$ 25 sec auf 3 min 30 sec und schließlich 2 min 50 sec, was auf einen Zusammenhang des Fluoreszenzerscheinens mit der Heilungstendenz hindeutet.



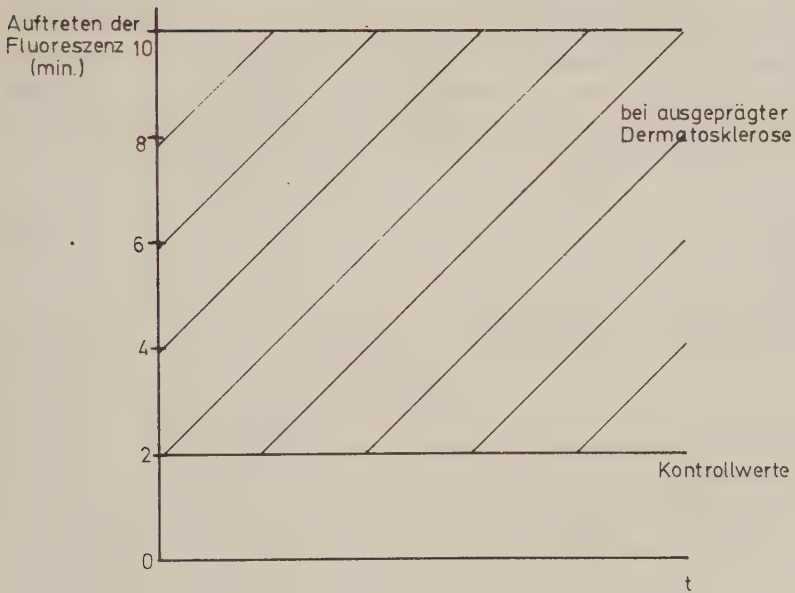
Fluoreszenzlatenzzeitverkürzung bei fortschreitender klinischer Behandlung von 4 min 20 sec auf 3 min 30 sec und schließlich auf 2 min 50 sec mit beginnender Abheilung.

Bei der nächsten Kategorie, die 13 Untersuchungen umfaßt, werden noch weiter verlängerte Latenzzeiten mit dem Durchschnittswert von 7 min 50 sec $\pm$ 45 sec festgestellt. Mit zunehmender Latenzzeit muß dann die Heilungstendenz schlechter beurteilt werden. Eine Dermatosklerose manifestiert sich korrespondierend mit dem verzögerten Fluoreszenzerscheinen.

Zu dieser Untersuchungsgruppe zählen vor allem Patienten, die ambulant behandelt werden. Hier zeigt sich durch die ständige Beanspruchung auch über längere Zeit keine deutliche Besserung des Zustandsbildes der erkrankten Extremität. Erst nach wochenlangender Behandlung mit Wundsäuberung und Anlegen von Druckverbänden können die Latenzzeiten zunehmend verbessert werden, wobei das u.c. zur Abheilung gelangt.

4. Therapieresistente ulcera

Die meisten Untersuchungen, 30 an der Zahl, entfallen auf die besonders hartnäckigen ulcera, die oft Monate oder wie im Höchstfalle zwei Jahre bestehen. Bei diesen ulcera sind Epidermis und Kutis vollständig zerstört; eine Heilungstendenz kann nicht festgestellt werden. Granulationen sind nicht oder nur ganz spärlich, dermatosklerotische Indurationen in jedem Fall vorhanden. Bei Patienten mit solchen therapieresistenten ulcera kann das Fluoreszenzerscheinen auch nach 10 min nicht beobachtet werden.



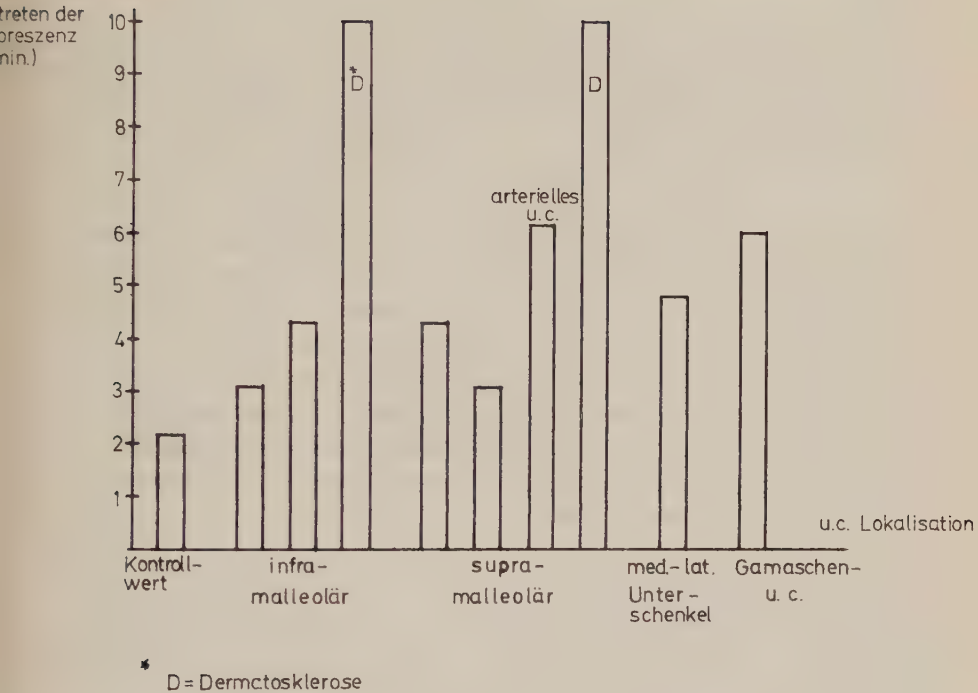
In dieser Abbildung ist das verzögerte Fluoreszenzerscheinen bei Patienten mit ausgeprägter Dermatosklerose dargestellt.

5. u.c. auf dem Boden chronisch arterieller Verschlußkrankheiten

Eine Gruppe von 4 Patienten, die ein u.c. auf dem Boden einer chronisch arteriellen Verschlußkrankheit im Sinne einer Arteriosklerose, einer diabetischen Angiopathie und eines Hypertoniegeschwürs nach Martorell aufweisen, wird insgesamt neunmal der Fluoreszenzmethode unterzogen. Die ulcera lokalisieren sich einmal auf die mediale Knöchelkuppe und in den übrigen 3 Fällen auf die laterale Unterschenkelmitte. Der Vorfuß ist stark zyanotisch, die Hautanhangsgebilde sind ausgefallen. Da eine konservative Behandlung keinen Erfolg bringt und auch die Fluoreszenz im Wundbereich erst nach 6 min 30 sec $\pm$ 30 sec auftritt, wird in 3 Fällen eine lumbale Sympathektomie vorgenommen. Bei diesen Patienten zeigt sich danach eine Fluoreszenzlatenzzeitverbesserung auf 4 min 30 sec und schließlich auf 3 min 40 sec.

6. Fluoreszenzerscheinen und u.c.-Lokalisation

Grundsätzlich hat die u.c.-Lokalisation keinen Einfluß auf die Fluoreszenzlatenzzeit. Die von H. Fischer festgestellte vaskuläre Minderversorgung der inframalleolären Region wird mit der Fluoreszenzmethode nicht gefunden.



In der Graphik ist das Fluoreszenzerscheinen nach dem Schweregrad des Geschwürs und die u. c.-Lokalisation aufgetragen.

Die Fluoreszenzen treten infra- und supramalleolär entsprechend des Schweregrades des u. c. in gleichem Maße mehr oder weniger verzögert auf. Einzig und allein ausschlaggebend für die Latenzzeitverzögerung ist das nekrotische Gesamtbild des u. c. und die dermatosklerotische Induration, die in den schweren Fällen die Fluoreszenz ganz unterdrückt. Die an der medialen und lateralen Unterschenkelseite lokalisierten ulcera sowie die davon ausgehenden Gamaschenulcera zeigen im Vergleich zu den Beingeschwüren, die ebenfalls keine oder nur geringe kutane Sklerose aufweisen, noch weiter verzögerte Latenzzeiten. Die Mittelwerte liegen bei 4 min 50 sec $\pm$ 28 sec und bei 6 min 10 sec $\pm$ 30 sec.

VI DISKUSSION

Es muß von der Tatsache ausgegangen werden, daß das u.c. Ausdruck eines örtlichen Gewebsunterganges, einer Nekrose ist (88). Die Nekrose kann von unphysiologischen intermittierenden Druckerhöhungen im venösen System herühren oder wie beim arteriellen u.c. auf Mangelerkrankung beruhen. In beiden Fällen ist das Endstromgebiet direkt betroffen. Die Ursache der Entstehung einer Nekrose ist letztlich als Ernährungsstörung des Gewebes aufzufassen. Sie manifestiert sich beim u.c. venosum an den oben erwähnten prädisponierten Stellen der unteren Extremität und greift im weiteren Verlauf mehr oder weniger zirkulär um sich. Arterielle ulcera entstehen meistens prätibial auf dem Boden einer chronischen Obstruktion der Arteriolen.

Wenn einerseits davon ausgegangen wird, daß Fluoreszenzerscheinen und dessen Ausmaß unmittelbar mit der Kapillarisation über einem bestimmten Areal verknüpft ist und folglich den Kapillarisationsgrad widerspiegelt, andererseits das u.c. als Ernährungsstörung definiert wird, ist es zwingend, nach dem pathohistologischen Zustandsbild der Endstrombahn zu fragen.

Piulachs hat als erster die vaskulären Veränderungen an Kapillaren, Venolen und Arteriolen im Ulcusgebiet beschrieben (70). An Venolen beobachtete er anfänglich Dilatation, später das Lumen einengende Läsionen, muffartige Einscheidung durch lymphoplasmozytäre Infiltrate und schließlich Abdrosselung und Fibrosierung durch den indurativen Prozeß. An den Kapillaren beschrieb er regelmäßige oder unregelmäßige Dilatation der Wandung, Elongation, Schlingelung, Wandverdickung und zuletzt ebenfalls fibröse Abdrosselung. An den Arteriolen beobachtete er sekundäre Veränderungen durch Transmission der Stase von den Venolen und Kapillaren aus, nämlich partielle und totale Obstruktion des Lumens infolge Intimaproliferation, dann auch Thrombosen, verschiedene Grade der Wandfibrose und Einscheidung durch lymphoplasmozytäre Infiltrate und durch progressive Bindegewebsfibrose.

Diese Ergebnisse wurden später vor allem von L e u bestätigt und ergänzt (48). Dabei ist es von geringerer Bedeutung, ob die kutan-vaskulären Veränderungen primär von arteriellen Durchblutungsstörungen ausgehen und sekundär das venöse System beeinflussen oder umgekehrt (70). Bei arteriell und venös bedingten ulcera sind die vaskulären Veränderungen im Endstromgebiet nach Piulachs genau gleich (70), d.h., hier handelt es sich um gegenseitige Beeinträchtigung mit pathohistologisch gleichartigen Zustandsbildern, nur begin-

nen sie beim arteriellen u.c. an den Arteriolen und erfassen erst sekundär die Kapillaren und Venolen infolge Stagnation der arteriellen Zufuhr. Als pathologische Folge dieser mikrovaskulären Alterationen resultiert eine Durchflußbehinderung der Endstrombahn. Dazu kommt noch durch die hohen venösen Drucke und das eiweißreiche Transsudat eine Basalmembranverdickung und -aufsplitterung der Kapillaren, welche die Diffusion von Aufbaustoffen zusätzlich erschweren (24, 50).

1. Fluoreszenzerscheinen u. Kapillarisation beim u.c. venosum

Bei Patienten, die keine Fluoreszenzen aufweisen, liegen besonders schwere Zustandsbilder eines postthrombotischen Syndroms mit meist großflächigen, tiefgreifenden ulcera vor. Die Ulkusränder sind kallös aufgeworfen, der Wundgrund schmierig belegt und in der umgebenden Kutis finden sich ausgeprägte Sklerosierungsprozesse im Sinne einer Dermatosklerose. Mikroskopisch zeigt sich, daß das fibrilläre Bindegewebe im Papillarkörper verdichtet und die kollagenen Fasern streifenförmig hyalin degeneriert sind (49). Die ulcera bestehen teilweise schon Jahre, und der von Piulachs beschriebene Endzustand mit Abdrosselung und Fibrosierung der Venolen, Kapillaren und Arteriolen durch die kutane Sklerosierung ist offensichtlich erreicht.

Eine genügende Blutversorgung kann infolge Kapillarverödung durch mechanische Kompressionswirkung der oft bretharten Sklerosierung nicht aufrechterhalten werden. Durch Sistieren der Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und geeigneten energieliefernden Substraten kommt es bei den Kapillaren der Haut relativ rasch zu schweren autolytischen Veränderungen mit Ablösung, Verquellung und Nekrose der Endothelzellen und Obliteration der Gefäße, wobei die Kapillaren im Vergleich zu den anderen Kutasanteilen und bindegewebigen Strukturen am ehesten zugrundegehen (9). Das TC kann diese durch die Sklerosierung gleichsam abgesperrten Wundgebiete nicht erreichen und sie imponieren dem Betrachter im Ultrablau Licht als blauschwarze Regionen.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Häkkinen und Ilka 1957 berichtet, als sie mit TC und Ultraviolettlicht experimentell erzeugte Magenulcera an Hunden untersuchten. Sie prüften vor allem die Bindung von TC im Wundbereich im Hinblick auf die Differenzierung von neoplastisch entartetem Gewebe. Grundsätzlich fanden sie dabei konstante Fluoreszenzphänomene als 0,5 - 1 mm breite Randzone. Im nekrotischen Zentrum der Pylorusulcera konnten sie keine Fluoreszenz und keine Zeichen von Regeneration erkennen.

Durch mikroskopische Untersuchungen von L e u sind bei diesen kallösen ulcera die Kapillaren nur sehr spärlich ins sklerosierte Bindegewebe eingestreut, ihre Lumina sind weit und die Endothelien flach (49). Dies deutet auf geringe Proliferation hin. Die Heilungstendenz, festgestellt durch Größenvergleiche auf Transparentpapier durchgezeichneter ulcera, ist sehr schlecht, denn in das derbe Gewebe können Kapillaren schwer einsprossen. Als Folge ist die Bildung von Granulationsgewebe erschwert oder gar unmöglich (49). Eine Heilung tritt erst nach wochenlangem Klinikaufenthalt unter Hochlagerung der erkrankten Extremität und Behandlung mit Druckverbänden ein. Beginnende Abheilung mit Neubildung von randständigem Granulationsgewebe wird durch ebenfalls auf den Wundrand begrenzte Fluoreszenzen angezeigt.

Im Gegensatz dazu ist die Fluoreszenz bei den Kontrollpersonen, deren akut traumatische Unterschenkelverletzungen nicht auf vaskulären Alterationen beruhen, nach $2 \text{ min} + 12 \text{ sec}$ deutlich sichtbar eingetreten. Bei diesen Fällen ist ursächlich das Gefäßsystem nicht in Mitleidenschaft gezogen, die Kapillarisierung liegt im physiologischen Bereich und wird durch die Einwirkung von Wundfermenten eher noch gefördert (32). Dabei dürfen für die Speicherung von TC im geschädigten Gewebe nicht nur Zirkulationsänderungen berücksichtigt werden, denn sonst müßte ein ähnlicher Vorgang auch bei anderen Antibiotika stattfinden, falls es sich nur um eine erhöhte Durchdringung der Gefäße und verminderte Rückresorption handeln würde. Dies ist nicht der Fall. Penicillin z.B. hält im Gewebe, in Übereinstimmung mit seinen Eigenschaften, nur kurzfristig seine Konzentration aufrecht (59). Wesentlich ist bei TC die Bildung eines schwerlöslichen Chelatkomplexes mit Kalzium, wie er ähnlich in anderen Geweben (z.B. Knochen, Pankreas) nachgewiesen wurde. Dieser fluoreszierende Chelatkomplex tritt umso deutlicher in Erscheinung, je ungehinderter die Diffusion des TC in den Wundbereich erfolgen kann.

Wie schon erwähnt ist der weitaus größte Teil der Tetracyclinmoleküle frei im Plasma beweglich, während etwa 25% an Plasmaproteine gebunden sind. Die transkapilläre Eliminationsrate ist für den ungebundenen TC-Anteil entlang der arteriellen, für den mit Proteinen konjugierten Anteil entlang der venösen Endstrecke am größten. Venendruckerrhöhung bewirkt jedoch eine Penetrationsverschiebung von proteingebundenen TC-Molekülen auf die arterielle Endstrombahnseite (31). Folglich ist der arterielle Schenkel für das Fluoreszenzerscheinen bei den Kontrollpersonen in überwiegendem Maße, bei Patienten mit venösem Stauungssyndrom fast ausschließlich verantwortlich. Ist sein Permeabilitätsgradient durch dermatosklerotische Induration oder Basalmem-

branverdrückung infolge venöser Hypertonie eingeschränkt, wird die Penetrationsfähigkeit der freien sowie der gebundenen TC-Moleküle empfindlich gestört sein.

Nach transmuraler Passage diffundiert das TC entsprechend der ausgezeichneten Permeabilitätsverhältnisse im Interzellularraum (78) rasch in den Wundbereich, wo es dann nach Präzipitation bei Ultrablaulichtbestrahlung gelbgrünliche Fluoreszenz zeigt. Die Fluoreszenz ist einerseits Größenmesser der Durchblutung, zum anderen beweist sie bei fristgerechtem Erscheinen die gute Funktion der arteriellen Endstrecke und zugleich ausreichende Permeabilitätsverhältnisse des venösen Schenkels.

Bei Kontrollfällen mit Verletzungen, die Epidermis und Kutis gemeinsam erfassen, erscheint die Fluoreszenz wie auch bei den ulcus cruris-Patienten in Übereinstimmung mit den Wundheilungstheorien immer randständig. Im Wund- bzw. Geschwürsgrund ist kein funktionstüchtiges Gewebe erhalten, von welchem aus eine Neugranulation erfolgen könnte. Neue Kapillaren sprossen vom Rand her in das Wundgebiet ein und bilden während der proliferativen Wundheilungsphase Granulationsgewebe, von dem aus die reparative Wundheilungsphase eingeleitet wird (32). Verletzungen, die oberflächlich bleiben und tiefere Dermissschichten nur teilweise miteinbeziehen, zeigen Fluoreszenzphänomene auch im Zentrum der Wunde. Die Fluoreszenzen lokalisieren sich dann auf den Rand der stehengebliebenen, mit Blutgefäßen reichlich versorgten Epithelinseln und weisen auf die Stellen hin, von denen die Regeneration ausgeht.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Böhler und Strelli bei ihrer Vitalfärbemethode mit Disulfinsblau und Kitongrün hinsichtlich der Differentialdiagnose von Verbrennungen zweiten und dritten Grades (6). Sie fanden dabei, daß eine vollständige Hautnekrose vom Farbstoff nicht erreicht wird und seine ursprüngliche Farbe beibehält. Liegt eine partielle Hautnekrose vor, so ist der verbrannte Bezirk durch Disulfinsblau bläulich angefärbt, weil die blaue Farbe aus den Gefäßen der tiefen Dermissschichten durchscheint.

Patienten mit u.c., die bei Klinikaufnahme nach 4 min 20 sec randständige Fluoreszenzen zeigen, dann nach 8-tägigem Aufenthalt eine Verbesserung der Fluoreszenzlatenzzeit auf 3 min 20 sec aufweisen, lassen mikroskopisch bei guter Heilungstendenz reichliche Neubildung von Kapillaren mit starker Proliferationstendenz, keine oder nur geringe Mukopolysaccharidabscheidungen und das Fehlen oder nur spärliche Vorkommen einer kutanen Sklerose erken-

nen (49). Das Fluoreszenzerscheinen ist an Stellen solcher Wundregionen deutlicher, wo Granulationsgewebe gebildet wird und die TC-Passage vermehrt erfolgen kann. Im Gegensatz dazu kommt es bei einigen Patienten, die sich ambulant untersuchen lassen, bei primär guter Heilungstendenz und einer Fluoreszenzlatenzzeit von 3 min 20 sec infolge unsachgemäßer Behandlung (Weglassen der Druckverbände) zu eiweißreicher Ödemabscheidung mit all ihren Folgen wie Bindegewebsfibrose, Basalmembranverdickung, Kapillarverödung und zu neuerlichen Nekroseherden. Die Latenzzeit ist je nach Schweregrad auf 4 - 6 min verlängert. Bei diesen Fällen läßt die anfänglich gute Heilungstendenz nach, und die Wundverhältnisse können erst nach wiederholtem Anlegen von elastischen Kompressionsverbänden, die die Hautmuskelpumpe miteinbeziehen, mit einer zeitlichen Verzögerung von 3 - 5 Wochen gebessert werden.

2. Fluoreszenzerscheinen, Heilungstendenz und Klinikaufenthalt

Die Hauptkriterien zur Beurteilung der regenerativen Fähigkeit und Heilungstendenz sind Erscheinen und Umfang der Fluoreszenz. Deutlich auftretende und ausgedehnte Fluoreszenzen ohne allzu große zeitliche Verzögerungen bezogen auf die Kontrollfälle deuten auf gute Heilungstendenz hin.

Fluoreszenzphänomene, die mit Verzögerung auftreten und nur auf einige wenige Randstellen des u.c. lokalisiert sind, sind Anzeichen einer geringen Heilungstendenz.

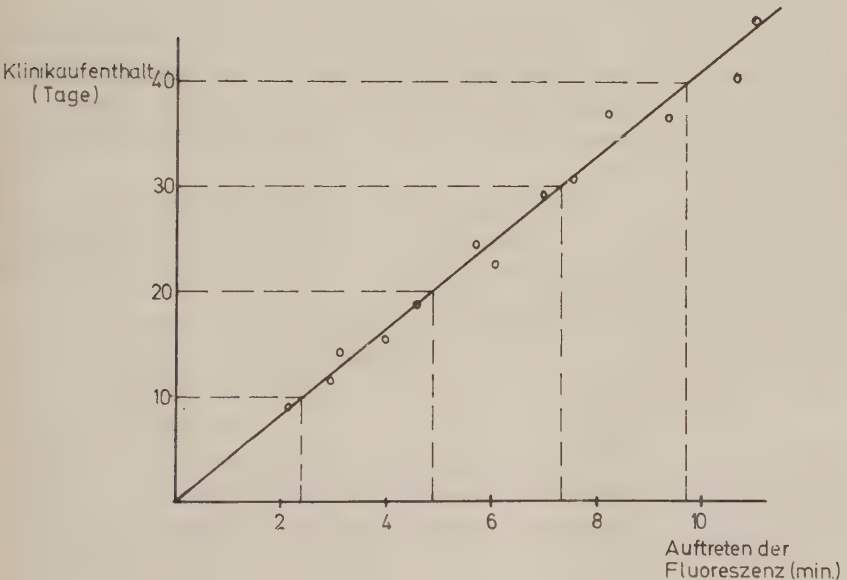
Bei insgesamt 100 Untersuchungen zeigt sich, daß eine direkte Korrelation der Fluoreszenzlatenzzeit zur Heilungstendenz besteht.

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Klinikaufenthalten wieder. Bei Patienten mit u.c., die ausreichend funktionstüchtiges Granulationsgewebe durch bereits begonnene Revaskularisierung aufweisen, treten zeitgerechtes Fluoreszenzerscheinen und deutliche Fluoreszenzphänomene auf. Sie halten sich in der Regel 14 - 20 Tage in der Klinik auf.

Patienten, bei denen das Fluoreszenzerscheinen 6 min und mehr auf sich warten läßt, müssen während eines beträchtlich länger dauernden Klinikaufenthalts behandelt werden. Dabei ist es immer von entscheidendem Einfluß, derbe dermatosklerotische Bezirke zur Erweichung zu bringen. Wie man aus experimentellen Untersuchungen von De Haan und von Vos weiß, ist dieses derbe Bindegewebe rückbildungsfähig. Hohe Serumkonzentrationen an Proteinen bilden den Reiz für Rücktransformationsvorgänge von Fibroblasten in Makrophagen (93). Durch die Makrophagentätigkeit wird der indurierte Bindegewebewall

aufgelockert und dadurch das Einsprossen weiterer Kapillaren ermöglicht (49). Mit dem Auflösen der kutanen Sklerose verbessert sich dann die Latenzzeit der Fluoreszenz auf Werte, die eine deutliche Heilungsverbesserung anzeigen. Dabei ist eine Verkürzung des Fluoreszenzerscheinens um 1 - 1,5 min innerhalb einer Woche nicht selten. Entsprechend dieser Latenzzeitverringerung wachsen vom Wundrand her Neugranulationen ein, die die reparative Heilungsphase einleiten.

Heilungstendenz und Klinikaufenthalt einerseits und Fluoreszenzerscheinen andererseits sind somit direkt miteinander verknüpft.



Diese graphische Darstellung zeigt die Abhängigkeit von Klinikaufenthalt und Fluoreszenzerscheinen mit einer gewissen Streubreite. Auf der Ordinate sind Klinikaufenthalt in Tagen, auf der Abszisse Fluoreszenzerscheinen in Minuten aufgetragen. Ordnet man Klinikaufenthalt und Fluoreszenzerscheinen einander zu, so bildet sich eine Gerade, auf der die entsprechenden Mittelwerte liegen.

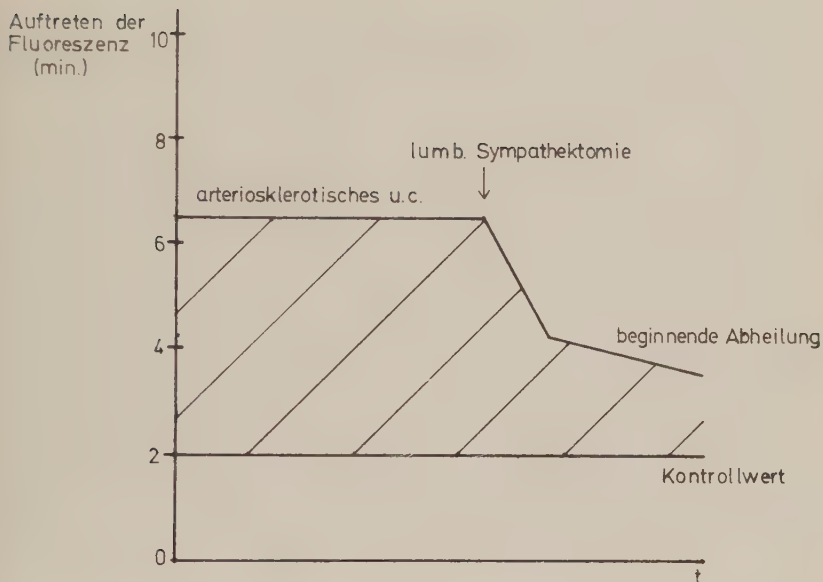
3. Fluoreszenzerscheinen vor und nach der chirurgischen lumbalen Sympathektomie bei u.c. arteriosum

Insgesamt 3 Patienten mit trophischem u.c. werden einer lumbalen Sympathektomie unterzogen. Sie zeigen schmerzhaftes, arteriosklerotisches, supramalleolär lokalisierte ulcera mit starker Zyanose, Atrophie der Haut, Haarausfall und ausgeprägter claudicatio intermittens. Wie schon oben erwähnt, ähneln die vaskulären Alterationen der Endstrombahn des arteriell bedingten u.c. denen des u.c. venosum.

Nach anfänglich konservativer stationärer Behandlung kann kein befriedigender Erfolg verzeichnet werden, und bei 7 fluoreszenzanalytischen Untersuchungen wird eine Latenzzeit von 6 min 30 sec $\pm$ 30 sec festgestellt.

Eine lumbale Sympathektomie wird versucht, um die Heilungsaussichten zu verbessern, da die Blutversorgung mit dem Herbeischaffen energieliefernder Substrate offenbar zu gering ist. Eine ausreichende Gewebsversorgung ist nicht mehr gewährleistet, es kommt zum Anschoppen metabolischer Stoffwechselprodukte, damit zum Überwiegen der enzymatisch gesteuerten Abbauvorgänge und zur Nekrose.

Die Fluoreszenzlatenzzeit verbessert sich innerhalb der folgenden 8 bis 10 Tage nach dem Eingriff auf 4 min 30 sec, um dann in weiteren 8 Tagen auf 3 min 50 sec abzufallen. Neugranulationen wachsen vom Wundrand her ein und zeigen typisch lokalisierte Fluoreszenzphänomene.



Die positive Wirkung der lumbalen Sympathektomie beim arteriosklerotischen u.c. ist in dieser Zeichnung graphisch wiedergegeben. Auf der Ordinate ist das Auftreten der Fluoreszenz in Minuten, auf der Abszisse der Behandlungszeitraum t aufgetragen.

Durch die Sympathektomie wird die sympathikotone Stimulation des Gefäßsystems ausgeschaltet. Es kommt zu einer Vermehrung der Hautdurchblutung und damit zur Verbesserung von Ruheschmerz und Nekrose (80, 89). Bei diesen Fällen läßt sich der direkte Einfluß der lumbalen Sympathektomie auf die Hautdurchblutung mit der Fluoreszenzmethode zeigen.

Die Heilungstendenz ist nach dem operativen Eingriff deutlich verbessert, und die Patienten können innerhalb der nächsten 3 - 4 Wochen aus der Klinik entlassen werden.

4. Fluoreszenzerscheinen als Prognose für das Anwachsen von Hauttransplantationen

Patienten mit einer Fluoreszenzlatenzzeit von $2 \text{ min } 50 \text{ sec} \pm 12 \text{ sec}$ zeigen eindeutig gute Heilungstendenz. Das u.c. heilt ohne jede Komplikation nach 10 - 14 Tagen ab.

Bei Patienten, die Durchschnittsfluoreszenzlatenzzeiten von $4 \text{ min } 50 \text{ sec} \pm 25 \text{ sec}$ und $6 \text{ min } 10 \text{ sec} \pm 30 \text{ sec}$ aufweisen, wird eine Verringerung des Fluoreszenzerscheins mit Neubildung von Granulationsgewebe abgewartet und anschließend zur Unterstützung der reparativen Wundheilungsphase eine freie Hautplastik vorgenommen. Für die Transplantation sind dann optimale Anhebungsbedingungen gegeben, da die Hautlappen auf eine frische Wunde gelegt werden. Es können deshalb auch dickere Hautsegmente verwendet werden, und dementsprechend ist das funktionelle und kosmetische Ergebnis besser (32).

Bei 6 Patienten mit ausgeprägter Dermatosklerose wird eine Verkürzung der Fluoreszenzlatenzzeit nicht abgewartet. Es wird vielmehr während der ersten 8 - 10 Tage in der Klinik auf Entstauung des Beines durch Hochlagerung und auf Reinigung des Wundbereiches anfänglich mit Rivanol und anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung geachtet. Sobald die Wundverhältnisse es gestatten, wird auch bei diesen Patienten eine freie Hautplastik vorgenommen.

Bei sämtlichen 18 Patienten der ersten Gruppe, die gute Fluoreszenzen mit Neugranulationen zeigen, heilt das Hauttransplantat komplikationslos an und die Patienten können nach kurzer Zeit aus der Klinik entlassen werden. Bei den 6 Patienten der zweiten Gruppe, bei denen eine verbesserte Fluoreszenzlatenzzeit nicht abgewartet wird, wird die Hautplastik in allen Fällen spätestens nach 6 Wochen abgestoßen.

Man erklärt sich die Ernährung der Hautplastik in den ersten Tagen durch Diffusion und plasmatische Zirkulation (32, 33). Diese Versorgungsmöglichkeit scheint der Hauttransplantation wenigstens in der ersten Zeit zu genügen, da die Haut bekanntlich das anspruchsloseste menschliche Gewebe ist. Marx veranschlagt den Umsatz der Haut auf $0,1 \text{ ml O}_2$ auf $100 \text{ ml Gewebe} / \text{min}$ (61).

Nach diesem ersten Stadium muß aber die Revaskularisation vom Wundbereich aus und der Anschluß an den Stoffwechsel erfolgen, damit der organische Einbau der Hautplastik vonstatten gehen kann. Geschieht dies nicht, kann sich die verpflanzte Haut zwar einige Zeit notdürftig ernähren, es kommt aber unwei-

gerlich zur Nekrose und Abstoßung des Gewebes infolge Mangelerkernährung.

Der Fluoreszenztest gibt über die Wahrscheinlichkeit des Anwachsens der Hautplastik eindeutigen Aufschluß. Bei Patienten, die ein u.c. mit Dermatosklerose in der Peripherie aufweisen und keine Fluoreszenz im Wundbereich zeigen, kann der organische Einbau der transplantierten Haut nicht geschehen. Eine Revaskularisation unterbleibt infolge der pathologischen Sklerosierung.

Bei den anderen Patienten mit guten Fluoreszenzergebnissen kann der organische Einbau in das umgebende Gewebe erfolgen, und den Patienten wird auf diese Weise eine langwierige reparative Wundheilung mit Infektionsgefahr erspart.

Bei weiteren Fluoreszenzuntersuchungen am 4. bzw. 6. postoperativen Tag kann bei diesen Patienten als Nachweis der Revaskularisation der Hautplastik ein feiner Fluoreszenzsaum an den Berührungsflächen von Transplantat und Wundrand beobachtet werden. Zu diesem Zeitpunkt muß dann bereits eine wenn auch randständige Vaskularisierung der Hautplastik erfolgt sein.

Die in der Klinik vorgenommenen Hauttransplantationen bei positivem Fluoreszenztest konnten voll befriedigen, Rezidive sind bis jetzt nicht bekannt geworden.

Der Fluoreszenznachweis von dem Oxytetracyclin Terravenös^R im Wundbereich stellt eine sichere Methode zur Beurteilung der momentanen Gewebsversorgung dar. Wo genügender Blutzustrom und ausreichende Diffusionsbedingungen herrschen, werden die Fluoreszenzphänomene deutlich auftreten. Ist der Blutzufuß vermindert und die Diffusion erschwert, wird man verzögertes Fluoreszenzerscheinen finden.

Die Fluoreszenzmethode läßt sich neben den besprochenen Untersuchungen an Beingeschwüren auch zur Unterscheidung von Verbrennungen zweiten und dritten Grades sowie zur Differenzierung von Gewebsläsionen durch Einwirkung von Erregertoxinen heranziehen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In der Einleitung werden die verschiedenen pathologischen Faktoren, die zur Entstehung des venösen und arteriellen ulcus cruris führen, besprochen. Es wird auf die alterierte Kapillare verwiesen, die als letztes Glied in der Reihe der pathogenetischen Erscheinungsbilder immer betroffen ist.

Zur Erhellung mikrozirkulatorischer Vorgänge an der Haut repräsentieren örtliches Durchblutungsmuster und örtliche Permeabilitätsverhältnisse den Zustand der momentanen Gewebsernährung. Die Fluoreszenzuntersuchungsmethode, die auf dem Fluoreszenznachweis von dem Oxytetracyclin Terravenös^R im Wundbereich unter Ultrablaulichtbestrahlung basiert, ist außerordentlich gut geeignet, die peripheren Zirkulationsverhältnisse zu studieren. Die Registrierung der Fluoreszenzphänomene spiegelt den Vaskularisierungsgrad objektiv wider. Die transkapilläre Eliminationsrate ist für das sich frei im Serum bewegende Tetracyclin (TC) entlang der arteriellen Kapillarbettseite am größten, während der an Plasmaproteine gebundene Anteil vorwiegend entlang der venösen Kapillarbettseite die Gefäßbahn verläßt. Venendruckerrhöhung bewirkt jedoch eine Penetrationsverschiebung von proteingebundenen TC-Molekülen auf die arterielle Endstrombahnseite, welche für das Fluoreszenzer-scheinen von entscheidendem Einfluß ist.

Es wurden insgesamt 42 Patienten in 100 Untersuchungen dem Fluoreszenztest unterzogen. Um die pathologischen Verzögerungen im Auftreten der Fluoreszenz im u.c.-Bereich festzustellen, wurden 11 Patienten mit frischen traumatischen Unterschenkelverletzungen hinsichtlich der Fluoreszenzlatenzzeit untersucht. Bei den übrigen 31 Patienten lautete die Diagnose auf u.c. venosum, mit Ausnahme von 4 Patienten, bei denen das u.c. auf chronisch arteriellen Verschußkrankheiten beruhte. Die Fluoreszenzmethode wurde bei Patienten mit u.c. mindestens zweimal, im Höchstfalle achtmal über einen längeren Zeitraum hinweg angewandt. Die Wiederholung der Untersuchung sollte der Kontrolle des Heilungsverlaufs dienen.

Folgende Ergebnisse wurden gefunden:

1. Die Fluoreszenzlatenzzeit bei den Patienten mit traumatischen Unterschenkelverletzungen betrug $2 \text{ min} \pm 12 \text{ sec}$.
2. Die Fluoreszenzlatenzzeiten bei Patienten mit u.c. waren je nach Schwe-

regrad der Erkrankung deutlich verlängert und konnten bei den schwersten Zustandsbildern eines postthrombotischen Syndroms mit ausgeprägter Dermatosklerose nicht festgestellt werden. Der Wundbereich imponierte bei Ultrablaulichtbestrahlung als blauschwarze Region, da er vom TC nicht erreicht wird. Die therapeutische Behandlung mit Antibiotikainjektion würde bei diesen kallösen ulcera zu keinem befriedigenden Ergebnis führen.

Die Fluoreszenzlatenzzeit in Fällen ohne indurativen sklerotischen Prozeß betrug 2 min 50 sec $\pm$ 17 sec. Hier war die Heilungstendenz gut und der Klinikaufenthalt auf 14 - 20 Tage begrenzt.

In Fällen mit beginnender Dermatosklerose bzw. Manifestation war die Fluoreszenzlatenzzeit auf 4 min 20 sec $\pm$ 25 sec bzw. auf 7 min 50 sec $\pm$ 45 sec verlängert. Die Heilungstendenz mit Gewebsneubildung war vermindert, und der Klinikaufenthalt zog sich über 4 - 6 Wochen hin. Mit einsetzender Abheilung verkürzte sich dann das Fluoreszenzerscheinen auf Werte, die sich den Zeiten von ulcera mit guter Heilungstendenz näherten und die Heilung des Gewebsdefektes zuließen.

Als Ursache der Heilung wird das Einsprossen von neuen Kapillaren in den Wundbereich diskutiert.

3. Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Arterienwandveränderungen zeigte sich bei schlechter Heilungstendenz eine Fluoreszenzlatenzzeitverlängerung auf 6 min 30 sec $\pm$ 30 sec. Zur Heilungsverbesserung wird eine lumbale Sympathektomie vorgenommen. Nach diesem operativen Eingriff war das Fluoreszenzerscheinen auf 4 min 30 sec und schließlich auf 3 min 40 sec verkürzt, und der Gewebsdefekt heilte ab.
4. Bei 24 Patienten mit u.c. wurde zur Unterstützung der reparativen Wundheilung eine Hauttransplantation vorgenommen. Davon zeigten 18 Patienten Fluoreszenzlatenzzeiten zwischen 4 min 50 sec und 6 min 10 sec; bei 6 weiteren Patienten konnte infolge Dermatosklerose keine Fluoreszenz festgestellt werden. Während bei den 18 Patienten mit Fluoreszenzphänomenen im Wundbereich die freie Hautplastik komplikationslos anheilte, wurde sie bei den 6 Patienten ohne Fluoreszenzerscheinen in allen Fällen abgestoßen.

Als Voraussetzung für die Anheilung der Hautplastik wird eine ausreichende Kapillarisation des Wundbereiches diskutiert.

Abschließend wird auf weitere Anwendungsgebiete der Fluoreszenzmethode mit dem Oxytetracyclin Terravenös^R hingewiesen. So erscheint die Differentialdiagnose von Verbrennungen zweiten und dritten Grades sowie die Sichtbarmachung von Demarkationslinien bei Gangrän und Erfrierungen möglich.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

1. Ackermann, N.B.: Tetracycline fluorescence in benign and malignant tissue. *Surgery* 53 (1963) 247.
2. Allwood, M.J.: The effect of an increased local pressure gradient on blood flow in the foot. *Clin. Sci.* 16 (1957) 231.
3. Arnoldi, C. u.
Lindholm, B.: Studies on the pathogenesis of the venous leg ulcer. *Zb. Phlebol.* 8 (1969) 184.
4. Baur, G.: Zu den anatomischen Grundlagen der venösen Insuffizienz im Bereich der unteren Extremität. *Med. Welt* (1967) 645.
5. Berninck, B.P.: Die Epidemiologie des Ulcus cruris, ein Hinweis zur Aetiologie. *Zbl. Phlebol.* 9 (1970) 33.
6. Böhler, J. u. Strelli, L.: Differentialdiagnose drittgradiger Verbrennungen durch intravenöse Vitalfärbung. *Langenbeck Arch. klin.Chir.* 297 (1961) 504.
7. Böttiger, L.E.: On the distribution of chlortetracycline in the body. *Acta med. Scand.* 151 (1959) 343.
8. Bollinger, A.: Durchblutungsmessungen in der Angiologie. Hans Huber Verlag Bern 1969.
9. Braun-Falco, O. u.
Winter, W.: Untersuchungen über die Autolyse der Haut I u. II. *Arch. f. klin. u. exp. Derm.* 220 (1964) 344 u. 417.
10. Bukatz, S.C. a.
Dammin, G.I.: Fluorescein as indicator of antihistaminic activity; inhibition of histamineinduced fluorescence in skin of human subjects. *Sci.* 107 (1948) 224.
11. De Langen, C.D.: The peripheral circulation of blood, lymph and tissular fluid. Part. I. De Erven F. Bohn N.V., Haarlem 1961.

12. Dingwall, J.A. III.: A clinical test for differentiating second from third degree burns. *Ann. of Surg.* 118 (1943) 427.
13. Dodd, H. u. Cockett, F.B.: The pathology and surgery of the veins of the lower limb. E. u. S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London, 1956.
14. Ehrlich, G. a. Tiger, M.: Tetracycline fluorescence of joint fluid. *Jama* 193 (1963) 581.
15. Figge, F.H.: The in vivo staining of lining of mouse forestomach by porphyrins and other fluorescent substances. *J. Histochem. Cytochem.* 7 (1959) 4.
16. Finerman, G. a. Milch, R.: In vitro binding of tetracyclines to calcium. *Nature* 198 (1963) 486.
17. Földi, M., Zoltan, F.O., Madarasz, J. u. Lehotai, L.: Die Wirkung der Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses auf das ZNS. *Z. ges. exp. Med.* 138 (1964) 185.
18. Fontaine, R.: Zur Klinik der arteriovenösen Anastomosen, insbesondere der Glomustumoren. In: Aktuelle Probleme in der Angiologie, Bd. 2. Hans Huber Verlag, Bern u. Stuttgart 1968.
19. Gabriel, H. u. Luger, A.: Hautthermometrie und Oszillometrie in der Prognose des ulcus cruris. *Dermatol. Wschr.* 125 (1952) 433.
20. Gauer, O.H. u. Thron, H.L.: Postural changes in the circulation. In: Handbook of Physiology, Sec. 2: Circulation, Vol. III, 1965.
21. Gelin, L.E., Korsan-Begsten, K., Ygge, J., Zederfeldt, B.: Influence of low viscous dextran on the hemostatic mechanism. *Acta chir. Scand.* 122 (1961) 329.

22. Gifford, R.W., Windesheim, J.H., Estes, J., Roth, G.M.:
Fluorescent patterns of intracutaneous wheals
in normal and edematous extremities.
Circulation 13 (1956) 515.
23. Gilje, O.:
Ulcus cruris in venous circulatory disturbance.
Acta dermat.-venereol. 296 (1949) 22.
24. Grieshaber, E. u. Vogel, A.: Die Feinstruktur normaler und entzündlicher Blutkapillaren.
Zbl. Phlebol. 7 (1968) 42.
25. Gottron, H.A. u. Schmitz, R.: Hautveränderungen in Abhängigkeit von Durchblutungsstörungen.
D. Steinkopf, Darmstadt 1953.
26. Haeger, K.:
Die Bedeutung der Unterschenkelcommunicantes in der Pathogenese des u.c. venosum.
Zbl. Phlebol. 5 (1966) 93.
27. Häkkinen, J.P.:
The fluorescence of tetracycline in rats treated with dihydrotachysterol. *Acta physiol Scand.* 42 (1958) 282.
28. Häkkinen, J.P.:
Sulfate analysis of yellow fluorescent tissue in experimental cincophen ulcers in dogs after tetracyclin administration.
Scand.J.Clin.Laborat. Invest. 11 (1959) 301.
29. Häkkinen, J.P. a. Hartiala, K.: Fluorescence of tetracycline in experimental ulcers and regenerating tissue injuries.
Annn.med.exper.biol.Fenniae 37 (1959) 115.
30. Hauck, G.:
Aspekte moderner Fluoreszenztechnik für mikrozirkulatorische Untersuchungen an der Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 237 (1970) 371.
31. Hauck, G., Schoer, H.: Vitalmikroskopische Untersuchungen zur Lokalisation der Eiweißpermeabilität an der Endstrom-

bahn von Warmblütlern.

Pflueger Arch. f. Physiol. 312 (1969) 32.

32. Hernandez-Richter, H.J. u. Struck, H.:
Die Wundheilung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970.
33. Hernandez-Richter, H.J.: Die Wundheilung. In: Lehrbuch der Chirurgie.
J.F. Lehmanns Verlag, München 1968.
34. Herrlin, J.O., Glasser, S.T. a. Lange, K.:
New methods of determining the viability of bowel. Arch. Surg. 45 (1942) 785.
35. Ibsen, K., Saunders, R. a. Mashall, K.:
Fluorometric determination of oxytetracycline in biological material.
Anal. Biochem. 5 (1963) 505.
36. Kaindl, F.:
Lymphgefäßveränderungen bei Erkrankungen des Venensystems. Zbl. Phlebol. 6 (1967) 305.
37. Kappert, A.:
Lehrbuch und Atlas der Angiologie.
Hans Huber Verlag, Bern, Stuttgart, Wien 1969.
38. Kellner, G. u. Pavlik, F.: Zur Histologie des ulcus cruris.
Wien. klin. Wschr. 80 (1968) 123.
39. Kovacs, G.:
Die chirurgische Behandlung des ulcus cruris.
Zbl. Chir. 93 (1968) 34.
40. Krieg, A.:
Fluoreszenzanalyse und Fluorochromie in Biologie und Medizin. Klin. Wschr. 31 (1953) 350.
41. Krug, H. u. Schlicher, L.: Die Dynamik des venösen Rückstroms.
VEB Georg Thieme, Leipzig 1960.
42. Lacko, L., Kovinek, J. u. Burger, M.:
Zitiert nach Steffenelli u. Vassar.
Clin. Chim. Acta 4 (1959) 800.

43. Ladanyi, J.: Acta chir. hung. 12 (1962) 34.
Zitiert nach Kovacs, G.: Die chirurgische Behandlung des u.c. Zbl. Chir. 93 (1968) 34.
44. Lange, K. u. Boyd, L.J.: The use of fluorescein to determine the adequacy of the circulation.
Med.Clin.North America 26 (1942) 943.
45. Lange, K. a. Boyd, L.J.: Use of fluorescein method in establishment of diagnosis and prognosis of peripheral vascular diseases. Arch.Int.Med. 74 (1944) 175.
46. Leu, H.J.: Zur Differentialdiagnose und Nosologie der arteriellen ulcera. Zbl. Phlebol. 2 (1963) 193.
47. Leu, H.J.: Zur Frage der arteriellen Beteiligung bei venösen Erkrankungen. Zbl. Phlebol. 4 (1965) 11.
48. Leu, H.J.: Zur Histopathologie des venösen ulcus cruris. Zbl. Phlebol. 4 (1965) 48.
49. Leu, H.J. u. Schnyder, U.: Epitheliale und kutan-vaskuläre Veränderungen beim postthrombotischen Ulkus, ihre prognostische Aussage und ihre Bedeutung für die Therapie.
Med. Welt 16 (1967) 1024.
50. Leu, H.J., Rüttner, J.R., Vogel, A. u. Grieshaber, E.: Das Studium der Kapillaren am peritonäalen Fremdkörpergranulom.
Zbl. Phlebol. 7 (1968) 60.
51. Limborgh, J., van a. Lugt, L., van der:
Experimental production of ulcus cruris venosum conditions in frogs.
Zbl. Phlebol. 5 (1966) 66.
52. Limborgh, J., van a. Lugt, L., van der:
The influence of intermittently increased hydro-

static pressure on the permeability of the capillary wall in frogs. *Dermatologia* 128 (1964) 81.

53. Lofferer, u. Mostbeck, : Untersuchungen des Lymphgefäßsystems beim postthrombotischen Syndrom.
Zbl. Phlebol. 6 (1967) 301.
54. Loo, F., Titus, E. a. Rall, D.:
Nature of fluorophosphore localizing in tetracyclin-treated mouse tumor.
Sci. 126 (1957) 253.
55. Lucke, H.J.:
Wundheilungsmillieu des u.c. venosum.
Zbl. Phlebol. 5 (1966) 50.
56. Lutz, B.R.:
Intravascular agglutination of the formed elements of blood. *Physiol. Rev.* 31 (1951) 107.
57. Mc. Leay, J.:
The use of systemic tetracyclines and ultraviolet in cancer detection.
Am. J. Surg. 96 (1958) 415.
58. Malek, P. a. Kalc, J.: Penetration of chlortetracyclin into tissue affected by pathological changes.
Antibiotics and Chemotherapeutics 10 (1960) 488.
59. Malek, P. u. Cervinka, F.: Biologische Aktivität von Oxytetracyclin und anderen Antibiotika im geschädigten Muskel.
Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 196 (1965) 87.
60. Marshall, R.U., Ibsen, K.: Chemical reactivity of mineralized tissue with oxytetracyclin.
Arch. Path. (Chicago) 76 (1963) 484.
61. Marsx, H.:
Pathologische Physiologie der Durchblutung.
In: Ratschow, M.: *Angiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959.
62. Metzger, M. u. Spier, H.W.: U.c. u. Eiweißpermeabilität der Gefäße.
Deutsch. Med. Wschr. 78 (1953) 1068.

63. Mikic, C.: Zur Pathogenese des u.c. veno-communicans.
Zbl. Phlebol. 6 (1967) 52.
64. Milch, R.A., Rall, D.P. a. Tobie, J.E.: Bone localization of the tetracyclines.
J. Nat. Can. Inst. Wasch. 19 (1957) 87.
65. Netzer, C.O.: Die Strömungsverhältnisse beim postthrombotischen Zustandsbild. In: Das postthrombotische Zustandsbild der Extremitäten. Aktuelle Probleme in der Angiologie, Bd. 3 Hans Huber Verlag, Bern und Stuttgart 1968.
66. Netzer, C.O.: Die Wadenmuskelpumpe. Neue Auffassungen zur Physio-Pathologie des venösen Abflusses.
Münch.Med.Wschr. 113 (1971) 1001.
67. Odeh, F.: Physiologische Variation der Kapillarresistenz.
Zbl. Phlebol. 9 (1970) 87.
68. Original Hanau GmbH: Werksmitteilung.
69. Pindell, M.H., Cull, M.K., Doran, K.M. a. Dickison, H.L.: Absorption and excretion studies on the tetracycline. J. of Pharm. 125 (1959) 287.
70. Piulachs, P.: Ulcers of the legs.
C.C. Thomas, Springfield 1956.
71. Pratt, G.H.: Classification and surgical treatment of the P.S. in surgery. Obstetrics 118 (1964) 284.
72. Prerovsky, J., Linhart, J. u. Dejdar, R.: Krankheiten der tiefen Venen der unteren Gliedmaßen. G. Fischer, Jena 1960.
73. Rall, D.P., Loo, T.L., Lane, M. a. Kelly, M.G.: Appearance and persistence of fluorescent materials in tumor tissue after tetracyclin administration. J.Nat.Can.Inst.Wash. 19 (1957) 79.

74. Schiller, A.: Quantitative measurement of cutaneous fluorescein fluorescence as indicator of the capillary circulation. Fed. Proc. 8 (1949) 139.
75. Schmitz, R.: Zur Klinik und Therapie von Unterschenkelgeschwüren bei behinderter Gefäßfunktion. Derm. Wschr. 151 (1965) 601.
76. Schneider, W. u. Fischer, H.: Die chronisch-venöse Insuffizienz. F. Enke Verlag, Stuttgart 1969.
77. Schoenmakers, J.: Pathophysiologie der Beinvenen und ihre hämodynamische Rückwirkung. Zbl. Phlebol. 4 (1965) 166.
78. Schreiner, E. u. Wolff, K.: Die Permeabilität des epidermalen Interzellularraumes für kleinmolekulares Protein. Arch. klin. u. exp. Derm. 235 (1969) 78.
79. Smeenk, D., Sluys, J. van der, Heul, R.O. van der, : Onderzoek van bot in vivo gemerkt met tetracycline. Nederl. T. Genesk. 107 (1963) 2006.
80. Spieß, H.F., Hehrlein, F.W. u. Heinrich F.: Lumbale Sympathektomie bei arterieller Verschlusskrankheit. Münch. Med. Wschr. 114 (1972) 810.
81. Starling, E.H.: On the absorption of fluids from the connective tissue. J. of Physiol. 193 (1896) 312.
82. Steffenelli, N.: Die klinische Bedeutung der Fluoreszenz der Spülflüssigkeit des Magens nach Tetracyclingabe. Wien. klin. Wschr. 76 (1964) 33.
83. Stemmer, R.: Starlingsche Hypothese und venöse Ödeme der unteren Extremität. Zbl. Phlebol. 6 (1967) 36.
84. Swank, R.L.: Alteration of blood on storage: Measurement of adhesiveness of "aging" platelets and leucocytes

and their removal by filtration.

New Engl. J. Med. 265 (1961) 728.

85. Teisinger, P. u. Vogler, E.: Die Bedeutung der Arteriographie bei u.c.
Der Hautarzt 19 (1968) 271.
86. Tischendorf, F. u. Curri, S.B.: Zit. Clara, M.: Die arteriovenösen
Anastomosen. 2. Auflage.
Springer Verlag, Wien 1956.
87. Vassar, S.P., Saunders, A.M. a Culling, C.F.:
Tetracycline fluorescence in malignant tumors
and benign ulcers. Arch. of Path. 69 (1960) 613.
88. Vogler, E.: Angiologisch nachweisbare Veränderungen am
Gefäßsystem beim u.c.
Zbl. Phlebol. 2 (1963) 64.
89. Wiedermann, M.: Clearance von Na-131J aus der Haut beim P.S.
vor u. nach der lumbalen Sympathektomie.
Zbl. Phlebol. 6 (1967) 325.
90. Winter, L., Pataki, P. u. Pancsovai, J.:
Orv. Hetil. 100 (1959) 1697.
Zit. nach Kovacs, G.: Die chirurg. Behandlung
des u.c. Zbl. Chir. 93 (1968) 1745.
91. Wollheim, E. u. Schneider, K.W.: Zur Bestimmung der Kreislaufzeit.
Deutsch. Med. Wschr. 85 (1960) 1003.
92. Walter, A.M. u. Heilmeyer, L.: Antibiotikafibel. Georg Thieme Ver-
lag, Stuttgart, 3. Auflage, Stuttgart 1969.
93. Vos, O.: Over de relatie macrophaag-fibroblast in door-
stromingculturen van exsudaatcellen volgens de
Haan.
Diss. (1953), Groningen, Dijkstra's drukkerij.

IX LEBENSLAUF

Als Sohn des kaufmännischen Angestellten Jakob Luderschmidt und seiner Ehefrau Maria, geb. Albers, wurde ich am 13. Januar 1946 in Kempten/Allgäu geboren.

1952 trat ich in die Volksschule in Kottern ein. Danach besuchte ich das Humanistische Gymnasium in Kempten und das Bernhard-Strigel-Gymnasium in Memmingen, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Im November 1967 nahm ich das Medizinstudium an der Ludwig Maximilians-Universität München auf. Nach Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Oktober 1968 und der ärztlichen Vorprüfung im April 1970 schloß ich mein Studium am 22. Juni 1973 mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

